



TITLE:

Effect of the Regulation of Oxidative Stress on Vocal Fold Wound Healing/ Expression of reactive oxygen species during wound healing of vocal folds in a rat model(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Mizuta, Masanobu

CITATION:

Mizuta, Masanobu. Effect of the Regulation of Oxidative Stress on Vocal Fold Wound Healing/ Expression of reactive oxygen species during wound healing of vocal folds in a rat model. 京都大学, 2015, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2015-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k18851>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	水 田 匡 信
論文題目	Effect of the Regulation of Oxidative Stress on Vocal Fold Wound Healing (酸化ストレスの制御が声帯創傷治癒に及ぼす効果)		
(論文内容の要旨)			
<p>声帯は上皮層、粘膜固有層、筋層から成り、声帯振動に不可欠な声帯の粘弾性は粘膜固有層に由来している。外傷や熱傷、慢性炎症後に生じる声帯癒痕では、粘膜固有層の正常構造が破壊され、声帯の粘弾性が失われる。これによって生じる嗄声は重篤、永続的であり、現在のところ確立された治療法はない。このためその予防が重要である。</p> <p>創傷治癒の全過程において活性酸素は関与しており、微生物に対する防御や細胞内シグナル伝達において有益な働きをしているとされている。一方で、過剰な活性酸素にさらされることは酸化ストレスとなり、治癒の遷延を招くなど創傷治癒にとって有害であるとも報告される。このため良好な創傷治癒のためには適度な活性酸素が必要であると考えられる。さらに声帯においては、外傷後の活性酸素の適切な制御が癒痕予防につながる可能性があると考えられる。</p> <p>しかしながら声帯創傷治癒と活性酸素の関わりについての報告はほぼなく、まず声帯外傷後の活性酸素の発現について検討した。ラットの声帯粘膜を内視鏡下に眼科用微小剪刀を用いて損傷させた後、酸化ストレスの指標である 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE) に対する免疫組織化学検査を行ったところ、外傷 1, 3 日後には粘膜固有層内の 4-HNE 陽性細胞数が有意に増加していた。このためこの時期の活性酸素の制御が声帯癒痕形成の予防につながる可能性があると考えられた。</p> <p>そこで抗酸化剤アスタキサンチンに注目した。これは特に一重項酸素に対するクエンチャーとして働き、虚血後再灌流障害など酸化ストレスが関わる障害に対する有効性が多く報告されている。このためアスタキサンチンが声帯外傷後の酸化ストレスおよび創傷治癒に及ぼす効果について検討した。</p> <p>ラット声帯粘膜外傷の 1 日前から 4 日後までの 6 日間、アスタキサンチンあるいはオリーブ油 (sham 群) を経口腔的に強制投与した。4-HNE に対する免疫組織化学検査では、粘膜固有層内の 4-HNE の発現がアスタキサンチン投与群では有意に減少した。外傷 56 日後にアルシヤンブルー染色 (ヒアルロニダーゼ消化前および消化後) を行ったところ、アスタキサンチン投与群において粘膜固有層の拘縮は有意に軽減されおり、粘膜固有層内のヒアルロン酸量は有意に多かった。また定量的 PCR 検査では、声帯粘膜において外傷 1 日後における basic fibroblast growth factor (bFGF) および、3 日後における procollagen type I の mRNA 発現がアスタキサンチン投与群において有意に上昇していた。</p> <p>本研究により声帯外傷 3 日後までの早期に粘膜固有層内で活性酸素が発生することが確認された。またアスタキサンチンが声帯創傷治癒過程に生じる粘膜固有層内の酸化ストレスを軽減させ、声帯粘膜拘縮の予防、およびヒアルロン酸の保持に寄与することが示唆された。声帯粘膜拘縮は発声時の声門間隙を増大させることで嗄声をきたす。また粘膜固有層内のヒアルロン酸は声帯振動に</p>			

<p>不可欠であると報告されており、これらのことは創傷早期に活性酸素を抑制することが声帯外傷後の癒痕形成、嗄声の予防に寄与する可能性を示している。また定量的 PCR 検査ではアスタキサンチンが創傷治癒早期に procollagen type I の発現を上昇させることで細胞外マトリックスの一種である I 型コラーゲン 産生を促すことや、ヒアルロン酸合成促進効果が報告されている bFGF の発現を促すことが示され、これらが声帯癒痕予防に寄与することが示唆された。</p>			
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>外傷や放射線照射後、慢性炎症後に生じる声帯癒痕に対しては、さまざまな治療法が試みられているものの、現在のところ効果的な治療として確立されたものはない。声帯癒痕による音声障害は永続的であり克服すべき課題である。本研究はラットを用いた動物実験により、声帯癒痕に至る創傷治癒過程を活性酸素、酸化ストレスの面から研究したものである。</p> <p>酸化ストレスのマーカーである 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE) が、声帯外傷 3 日後までの早期に声帯粘膜内に有意に多く発現することが示され、またそれらの多くが炎症細胞に発現していることが示された。さらに抗酸化剤アスタキサンチンの投与により、外傷後早期の声帯内の 4-HNE の発現が有意に抑制されること、また外傷 56 日後の声帯粘膜拘縮が軽減され、声帯内のヒアルロン酸が保持されることが示された。遺伝子発現解析ではアスタキサンチン投与により外傷後の声帯粘膜において procollagen type I と Basic fibroblast growth factor の発現が上昇することが示され、これらの変化が上記の結果のメカニズムのひとつである可能性が考えられた。</p>			
<p>以上の研究は声帯創傷治癒過程における酸化ストレスの役割の解明に貢献し、声帯癒痕形成の軽減法の開発に寄与するところが多い。</p>			
<p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 26 年 11 月 12 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
<p>要旨公開可能日： 年 月 日 以降</p>			